

ST/JP 2004/000355

日 本 国 特 許 庁

JAPAN PATENT OFFICE

Rec'd PCT/PTO

15 JUL 2005

19. 1. 2004

10/542499

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日

Date of Application:

2 0 0 3 年 1 月 2 2 日

出 願 番 号

Application Number:

特 願 2 0 0 3 - 0 1 2 9 4 7

[ST. 10/C]:

[J P 2 0 0 3 - 0 1 2 9 4 7]

出 願 人

Applicant(s):

キッセイ薬品工業株式会社

REC'D 05 MAR 2004

WIPO

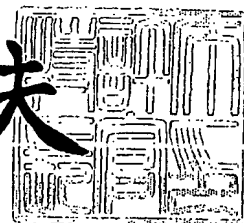
PCT

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2 0 0 4 年 2 月 1 9 日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今 井 康 夫



出証番号 出証特 2 0 0 4 - 3 0 1 0 9 3 2

【書類名】 特許願

【整理番号】 JP-A0303-0

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 A61K 31/165

【発明者】

【住所又は居所】 長野県南安曇郡三郷村大字明盛 2 9 2 0 - 6

【氏名】 小林 護

【発明者】

【住所又は居所】 長野県南安曇郡穂高町大字穂高 5 9 0 8 - 2 セジュール
平林 2 0 2

【氏名】 村田 聡

【発明者】

【住所又は居所】 長野県塩尻市洗馬 4 2 2

【氏名】 塚原 芳美

【特許出願人】

【識別番号】 000104560

【氏名又は名称】 キッセイ薬品工業株式会社

【代表者】 神澤 陸雄

【電話番号】 0263-25-9081

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 066017

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

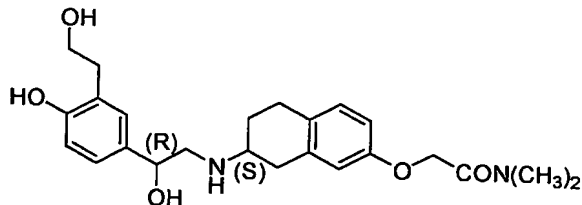
【書類名】 明細書

【発明の名称】 子宮内胎児発育遅延の予防又は治療剤

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 式

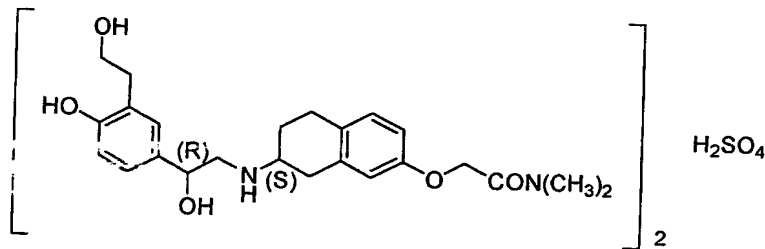
【化 1】



で表されるフェニルエタノールアミノテトラリン誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする、子宮内胎児発育遅延の予防又は治療剤。

【請求項 2】 有効成分が、式

【化 2】



で表される化合物である、請求項 1 記載の予防又は治療剤。

【請求項 3】 子宮内胎児発育遅延が栄養失調型である、請求項 1 または 2 記載の予防又は治療剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、子宮内胎児発育遅延の予防又は治療に有用な医薬組成物に関するものである。

【0002】

【従来の技術】

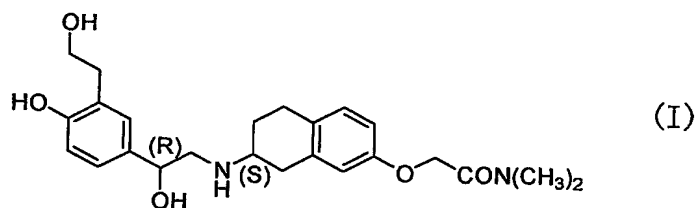
子宮内胎児発育遅延（IUGR；Intrauterine growth retardation）は、胎児の発育が遅延或いは停止し、在胎期間に相当する児の発育が本来備えられている潜在的な発育能よりも実際の発育が下回っている状態をいう。その成因は、胎児、胎盤及び母体因子に起因するが、多くの場合三因子が共存している。子宮内胎児発育遅延の具体的な発症原因としては、頭部、身長、躯幹共に同程度の発育遅延が観察される発育不全型（Symmetrical）では胎児の染色体異常、胎内感染、代謝異常などが挙げられ、頭部、身長の発育は正常範囲であるが、躯幹の発育が遅延している栄養失調型（Asymmetrical）では妊娠中毒症、慢性腎疾患等の母体合併症、胎盤や臍帯の異常による子宮胎盤循環の血行障害等が挙げられる（例えば、非特許文献1参照）。

【0003】

子宮内胎児発育遅延に対しては、例えば、安静臥床、母体酸素投与、輸液療法などが一般的に施されている。薬物療法としては、子宮収縮抑制剤である塩酸リトドリン、胎盤機能賦活剤であるソルコセリル、テオフィリン、或いはヒト由来アンチトロンビン－III製剤の投与が試みられているが、その効果は未だ確立はされていない（例えば、非特許文献1～4及び特許文献1参照）。このように、現在、子宮内胎児発育遅延に対して確立した薬効を奏する薬剤は存在せず、その早期開発が囑望されている。

【0004】 式

【化3】



【0005】

で表されるフェニルエタノールアミノテトラリン誘導体およびその薬理学的に許容される塩は、選択的な β_2 -アドレナリン受容体刺激作用を有し、切迫流・早産防止薬、気管支拡張薬、尿路結石症の疼痛緩解又は排石促進薬として有用であることが記載されている（特許文献2参照）。しかしながら、当該化合物が子宮

内胎児発育遅延における胎児の体重減少に対する効果については何ら報告されておらず、子宮内胎児発育遅延の予防又は治療薬として有用であることは全く知られていない。

【0006】**【特許文献1】**

特開平8-295635号公報

【特許文献2】

WO97/30023号公報

【非特許文献1】

草薙康城、外1名, 「周産期医学」, 2001年, 第31巻, 増刊号, p. 328-329

【非特許文献2】

P u b M e d抄録 (Gulmezoglu AM., 外1名, 「Cochrane Database Syst. Rev.」, 2001年, 第4巻)

【非特許文献3】

熊沢哲哉、外3名, 「日本産科婦人科学会誌」, 1995年, 第47巻, 第9号, p. 939-945

【非特許文献4】

Cabero L., 外5名, 「J. Perinat. Med.」, 1988年, 第16巻, 第5-6号, p. 453-458

【0007】**【発明が解決しようとする課題】**

本発明の目的は、胎児の体重減少に対して顕著な改善効果を有する、子宮内胎児発育遅延の予防又は治療剤を提供することである。

【0008】**【課題を解決するための手段】**

本発明者らは、前記の課題を解決すべく鋭意検討した結果、前記式(I)で表されるフェニルエタノールアミノテトラリン誘導体およびその薬理学的に許容される塩が、顕著な胎児体重減少の改善作用を有しており、また母体に対するその

心臓作用が極めて弱く、子宮内胎児発育遅延の予防又は治療薬として有用であることを見出し、本発明を成すに至った。

【0009】

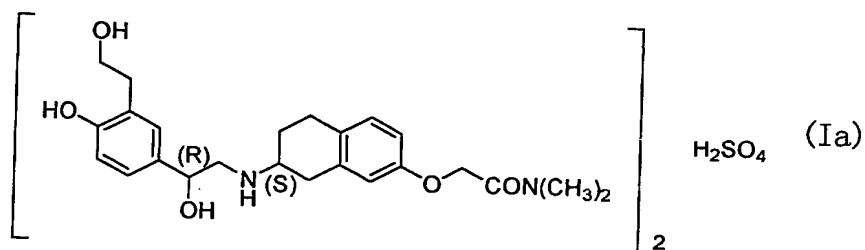
詳述すれば、本発明者らは、ラットを用いたN-ニトロ-L-アルギニンメチルエステル（以下、L-NAMEという）誘発の子宮内胎児発育遅延モデルにおいて、下記式（I a）で表される化合物が下記の如く驚くべき効果を有していることを確認した。

【0010】

まず、胎児に対しては、対照群に比し優れた体重減少の改善作用を発揮することが確認された。また、母体に対しては、その薬効用量において心臓への負担が小さく、動悸等の懸念が軽減されていることが確認された。このように、前記式（I）で表される化合物及びその薬理学的に許容される塩は、胎児、母体双方に対して優れた効果を具有しており、子宮内胎児発育遅延に対する予防又は治療薬として極めて有用であることが判った。

【0011】

【化4】



【0012】

以上の事から、前記式（I）で表されるフェニルエタノールアミノテトラリン誘導体およびその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有させ、常法に従い、適宜調剤することにより、子宮内胎児発育遅延に対する予防又は治療剤として極めて有用な医薬組成物を製造することができる。有効成分である前記式（I）で表されるフェニルエタノールアミノテトラリン誘導体は、前記式（I a）で表される硫酸塩が好ましい。また、対象疾患としては、栄養失調型の子宮内胎児発育遅延に対して特に好適である。

【0013】

本発明の医薬組成物の有効成分である前記式 (I) で表されるフェニルエタノールアミノテトラリン誘導体は、前記特許文献1または「Chem. Pharm. Bull.」, 2001年, 第49巻, 第8号, p. 1018-1023記載の方法、或いはそれに準拠した方法等により製造することができる。また、その薬理学的に許容される塩としては、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの鉱酸との酸付加塩、ギ酸、酢酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、プロピオン酸、クエン酸、コハク酸、酒石酸、フマル酸、酪酸、シュウ酸、マロン酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、炭酸、グルタミン酸、アスパラギン酸などの有機酸との酸付加塩、ナトリウム塩、カリウム塩などの無機塩との塩を挙げることができる。このような塩は、前記式 (I) で表されるフェニルエタノールアミノテトラリン誘導体から常法に従い容易に製造することができる。

【0014】

本発明の医薬組成物を実際の予防又は治療に用いる場合、種々の剤形にして経口的あるいは非経口的に投与されるが、経口投与剤としては、例えば、散剤、細粒剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤、ドライシロップ剤など、非経口投与剤としては、注射剤、貼付剤などを挙げることができる。

【0015】

これらの医薬組成物は、通常の調剤学的手法に従い、その剤形に応じ、適当な賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤などの医薬品添加物を適宜混合し、或いは適量の精製水に加熱溶解し、必要に応じ、溶解補助剤、保存剤、安定化剤、緩衝剤、等張化剤などの医薬品添加物を適宜添加し、常法に従い調剤することにより製造することができる。

【0016】

例えば、錠剤は、有効成分に必要なに応じ、適当な賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤などを加え、常法に従い打錠して錠剤とすることができる。さらに必要に応じ、適宜コーティングを施し、フィルムコート錠、糖衣錠、腸溶性皮錠などとすることができる。

【0017】

カプセル剤は、有効成分に必要なに応じ、適当な賦形剤、滑沢剤などを加えてよく混和した後、或いは常法により顆粒または細粒とした後、適当なカプセルに充填してカプセル剤とすることができる。

【0018】

注射剤は、有効成分に適量の精製水を加えて加熱溶解し、必要なに応じ、溶解補助剤、保存剤、安定化剤、緩衝剤、等張化剤などの医薬品添加物を適宜添加した後、完全に溶解させることにより注射剤とすることができる。

【0019】

その投与量は、対象となる患者の年齢、体重、症状の度合などにより適宜決定されるが、経口投与の場合、概ね成人1日当たり1～500 μ g、非経口投与、例えば、注射剤の場合、概ね成人1日当たり0.1～100 μ gの範囲内で、1日又は数回に分けて投与することができる。

【0020】

【実施例】

本発明の内容を以下の試験例にてさらに詳しく説明するが、本発明は、これらに限定されるものではない。

【0021】

試験例 1

子宮内胎児発育遅延に対する効果確認試験

子宮内胎児発育遅延モデルをYallampalliらの方法（「Am J Obstet Gynecol」, 169巻、1993年、p. 1316-1320）に準拠して下記の通り作製した。妊娠17日目のラットをエーテルにて麻酔した後、頸背部を10mm程度切開し、対照群にはL-NAMEを充填した浸透圧ポンプを移植した。正常群には、L-NAMEの代わりに生理食塩液を充填した浸透圧ポンプを同様に埋め込んだ。試験群には、ビス（2-〔（2S）-2-（〔（2R）-2-ヒドロキシ-2-〔4-ヒドロキシ-3-（2-ヒドロキシエチル）フェニル〕エチル〕アミノ）-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-7-イル〕オキシ〕-N, N-ジメチルアセトアミド）モノ硫酸塩（前記式（Ia）の化合物）

を充填した浸透圧ポンプを更に埋め込んだ。妊娠20日目に母獣をエーテル麻醉し、胎児を摘出してその重量を測定した。また、妊娠17日目及び20日目においてエーテル麻醉前に母獣の血圧を測定した。統計学的解析は、対照群と正常群若しくは試験群の比較においてはF-検定で分散性を判定した後、等分散の場合には対応のないt-検定を、不等分散の場合にはWelch検定をそれぞれ行った。

【0022】

尚、ビス(2-{[(2S)-2-{(2R)-2-ヒドロキシ-2-[4-ヒドロキシ-3-(2-ヒドロキシエチル)フェニル]エチル}アミノ)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-7-イル]オキシ}-N,N-ジメチルアセトアミド)硫酸塩は生理食塩液にて溶解後、50 μ g/日の用量で装着させた。他方、L-NAMEは生理食塩液を用いて50mg/mLに溶解した後充填し、12mg/日の用量で装着させた。

【0023】

胎児の体重への影響に関する試験結果は、下記の表1に示す通りであり、前記式(Ia)で表される化合物は、顕著に子宮内胎児発育遅延に伴う胎児の体重減少を改善していることが判った。

【0024】

【表1】

群	胎児の平均体重 (mg)
正常群	3913
対照群	3400*
試験群	3550

尚、表中の*は、正常群に対する有意差が $p < 0.05$ であることを表す。

【0025】

母獣の心臓への影響に関する試験結果は、下記の表2に示す通りであり、前記式(Ia)で表される化合物を投与しても母獣の血圧には変化は見られず、心臓への負担が小さいことが判った。

【0026】

【表2】

群	母獣の平均血圧 (mmHg)	
	妊娠17日目	妊娠20日目
正常群	87.7	84.4
対照群		108.9
試験群		102.5

【0027】

【発明の効果】

前記式(I)で表されるフェニルエタノールアミノテトラリン誘導体およびその薬理学的に許容される塩は、顕著な胎児体重減少の改善作用を有し、また母体に対する動悸等の懸念が軽減されている。それ故、当該化合物を有効成分として含有する医薬組成物は、子宮内胎児発育遅延の予防又は治療剤として極めて有用である。

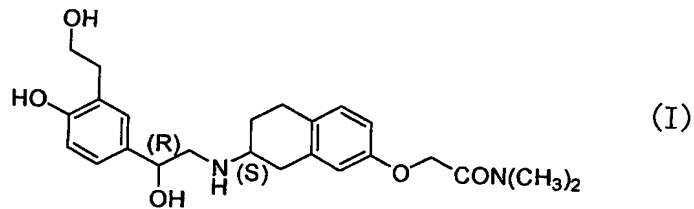
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 顕著な胎児体重減少の改善作用を有し、また母体に対する動悸等の懸念が軽減されている、子宮内胎児発育遅延の予防又は治療剤を提供する。

【解決手段】

【化1】



で表されるフェニルエタノールアミノテトラリン誘導体又はその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物。投与形態としては、例えば、錠剤、カプセル剤、注射剤が挙げられる。有効成分としては、硫酸塩が好ましく、対象疾患としては、栄養失調型の子宮内胎児発育遅延に対して特に好適である。

【選択図】 なし

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2 0 0 3 - 0 1 2 9 4 7
受付番号	5 0 3 0 0 0 9 2 8 6 3
書類名	特許願
担当官	第五担当上席 0 0 9 4
作成日	平成 1 5 年 1 月 2 3 日

< 認定情報・付加情報 >

【提出日】	平成15年 1月22日
-------	-------------

次頁無

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[000104560]

1. 変更年月日
[変更理由]

住 所
氏 名

1990年 8月31日

新規登録

長野県松本市芳野19番48号

キッセイ薬品工業株式会社